

DAS MULTILOKULÄRE GLIOBLASTOM

Klinische und pathologisch-anatomische Aspekte

von

Birgit Hasenbein

aus

Beverungen



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546215_0064

Aus der Neurochirurgischen Klinik (Vorstand: Prof. Dr. W. Schiefer)
und dem Pathologischen Institut (Vorstand: Prof. Dr. V. Becker)
der Universität Erlangen-Nürnberg

DAS MULTIOKULÄRE GLIOBLASTOM

Klinische und pathologisch-anatomische Aspekte

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Alexander-Universität

Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Birgit Hasenbein

aus

Beverungen

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. W. Kersten

Referent: Prof. Dr. W. Schiefer

Tag der mündlichen Prüfung: 03.03.1980

Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

Einleitung

Während sekundäre Hirntumoren - also Metastasen von Malignomen extrakranieller Körperregionen - relativ häufig multipel auftreten, sind primäre intrakranielle Neubildungen in der Regel solitär. Eine Abweichung von dieser Norm wirft für den Kliniker wie auch für den Pathologen eine ganze Reihe von Problemen auf.

Wie zahlreiche Publikationen zeigen, galt seit jeher der Erforschung von Genese, Natur und biologische Stellung solcher Mehrfachtumoren des Zentralnervensystems das besondere Interesse des Pathologen.

Dagegen liegen weit weniger Veröffentlichungen vor, die speziell die klinischen Aspekte primärer multipler Hirngeschwülste in Betracht ziehen.

Nachfolgend sollen besonders die multilokulären Glioblastome berücksichtigt werden. Ausgehend von 26 eigenen Beobachtungen (aus den Jahren 1955 bis 1974) wird dabei vor allem der Frage nachgegangen, inwieweit intra vitam eine Erkennung multilokulärer Glioblastome möglich ist und ob sich auch bei rechtzeitiger Diagnosestellung überhaupt therapeutische Konsequenzen ergeben.

A. Neuropathologische Gesichtspunkte

I. Einteilung intrakranieller Mehrfachtumoren

Es liegen verschiedene, teilweise divergierende Einteilungen der intrakraniellen Mehrfachtumoren vor, wobei entweder von verschiedenen Gesichtspunkten ausgegangen wurde oder die Nomenklatur eine unterschiedliche Bedeutung erfuhr.

Geht man allein von der Geschwulstmatrix aus, so erweist sich das Schema von Roger und Crémieux (1929), übernommen auch von Schulze (1959), Alexander (1948) und Courville (1936), als zweckmäßig:

a. Multiple primäre intrakranielle Tumoren

1. Multiple primäre Tumoren des Gehirns (Gliome)
2. multiple primäre Tumoren der Hirnnerven
 - a) doppelseitiges Akustikusneurinom
 - b) zentrale Neurofibromatose
3. Multiple primäre Tumoren der Meningen
 - a) Tumoren der äußeren Meningen
 - b) Tumoren der inneren Meningen (ependymale Gliome)
4. Tumoren verschiedener Strukturen
 - a) meningeale Tumoren + Hirnnerventumoren
 - b) Hirnnerventumoren + Gliome
 - c) meningeale Tumoren + Gliome

b. Multiple sekundäre, bzw. metastatische Tumoren

Manche Autoren berücksichtigen in ihrer Aufstellung darüber hinaus auch pathogenetische Faktoren, wobei die Auffassungen nicht immer übereinstimmen. Nach Zülch (1956) läßt sich am ehesten folgende Gliederung treffen:

1. "Diffuse Gliome", d.h. diffus wachsende Astrocytome, Oligodendrogliome usw.,
2. "Diffuse Glioblastose" (Spongioblastose) als selbständige Geschwulsteinheit,
3. "Multizentrische Gliome", d.h. Gewächse mit mehreren durch dünne Zellschleier verbundene Wachstumszentren,
4. "Multiple Hirngeschwülste", d.h. multiple Tumoren verschiedener und gleicher Art (multiple Meningeome, Kombination von Hirntumoren verschiedener Keimblätter).

Mit gewissen Abweichungen schließen sich auch Kunt und Piotrowski (1964) sowie Bingas und Brunngraber (1964) dieser Einteilung an.

Eine ähnliche Einteilung schlägt Fried (1965) vor:

- a) multiple Tumoren
 1. verschiedener Art
 2. gleicher Art (selten)
 3. beim Morbus Recklinghausen (häufig)
- b) multizentrische (plurifokale) Tumoren
- c) diffuse Blastomatosen
- d) Metastasen
 1. hirneigener Geschwülste
 2. sonstiger Tumoren.

Eine andere Klassifikation nehmen Russell und Rubinstein (1959) vor, übernommen von Batzdorf und Malamud (1963), Pineda (1964), Salles et al. (1967) und Solomon et al. (1969). Sie gilt jedoch nur für multiple Gliome.

1. "Multiple Tumoren", gedeutet als Ergebnis einer Aus-siedlung oder eines Wachstums auf vorgebildeten Bahnen mit möglichem Nachweis zelliger Verbindungen bei ge-nauer mikroskopischer Untersuchung.
 - a) via Kommissur oder andere Bahn (direkte Ausdehnung)
 - b) via Liquorraum
 - c) lokale Metastasen ("satellitosis").
2. "Multizentrische Tumoren", weit entfernte Neubildungen in verschiedenen Lappen und Hemisphären, wobei die Lokalisation nicht durch einen der unter 1) erwähnten Wege erklärt werden kann und die keine mikroskopische Verbindung aufweisen. Diese Tumoren können von unter-schiedlichem Zelltyp sein.

II. Zur Pathogenese der multiplen Gliome

Liegen multiple intrakranielle Tumoren vor, die von ver-schiedenen Keimblättern ausgehen, so kann man mit Sicher-heit annehmen, daß sie primär dort entstanden sind.

Handelt es sich aber um Neubildungen der gleichen Matrix, insbesondere um multiple Gliome, so ist diese Sicherheit nicht mehr gegeben. Die Diskussion darüber ist noch nicht abgeschlossen, wie zahlreiche Veröffentlichungen erkennen lassen.

Die Kardinalfrage aller Überlegungen lautet dabei: Handelt es sich um primär multiple Wachstumszentren oder liegt die Absiedlung eines Primärtumors über bekannte oder noch nicht erforschte Metastasierungswege vor ?

Es zeigt sich, daß die Mehrzahl der Autoren die ortsständige Entstehung multipler Gliome akzeptiert, wenn auch die Ansichten

bezüglich der Pathogenese auseinandergehen. Aus dem Sitz der Tumoren glaubt Courville (1936) die Möglichkeit einer Metastasierung ausschließen zu können, diskutiert aber theoretische Möglichkeiten (perivaskulär, arteriell, venös, Liquorraum). Masshoff (1938) nimmt an, daß die Tumoren von Elementen ausgehen, welche von der Matrix abgewandert und atypisch liegen geblieben sind. Diese Elemente könnten aktiv werden durch Umstellung innersekretorischer Vorgänge oder durch Änderung der physikalisch-chemischen Zellstruktur. In dem manchmal symmetrischen Auftreten von zwei Gliomen sieht Bier (1934) eine Tatsache, die für eine multizentrische Genese spricht, insbesondere, wenn beide Tumoren gleiche Größe und Differenzierung aufweisen. Liegt darüber hinaus noch eine diffuse Gliomatose vor, wie er anhand eines Falles von Hosoi anführt, so könne man eine Entwicklungsstörung annehmen, die möglicherweise die Entstehung multipler Hirntumoren begünstigt. Den Begriff der "absolut koordinierten Blastome", die auf gleichzeitige und gleichartige allgemeine Störung der Cytokinese zurückzuführen sind, wurde von Ostertag (1941) geprägt. Er wird von Henschen (1955) übernommen, der aber darüber hinaus den Nachweis primär multipler Gliomherde für sehr schwierig hält. Bei annähernd gleich großen Tumoren, die außerdem ein unterschiedliches histologisches Bild aufweisen, sei der Nachweis erbracht. Jedoch beweise andererseits eine kleinere zweite Geschwulst noch nicht, daß es sich um eine Absiedlung handelt. In seinen Untersuchungen kann Scherer (1936) keine gültigen Kriterien finden, die ent-

weder für multizentrische Tumoren oder für Tochtergeschwülste sprechen.

Eine kongenitale Disposition der gliösen Stützsubstanz zur Tumorbildung wird von Müller (1924) und Schnyder (1928) angenommen, wobei das Verhalten eher ein multiples Wachstum als Metastasierung beweise. Eine Anlagestörung diskutieren auch Josephy (1931), Nothwang (1958) und Werner (1959), wobei Josephy vor allem den unterschiedlichen Zellaufbau und Wachstumsart hervorhebt. Werner unterstreicht die Anlage zur blastomatösen Entdifferenzierung der Glia, Nothwang stellt die Frage nach noch unbekannten Noxen oder Agens.

Die Möglichkeit, daß an verschiedenen Stellen des Gehirns die ortsansässigen Zellen - vielleicht durch die Fortleitung eines Blastomwachstum erregenden Stoffes - zum Geschwulstwachstum angeregt werden können, wird von Spatz (1936) erörtert. Willis (1960) vertritt die Ansicht, es handle sich um einen zweifachen Prozeß, der sich an verschiedenen Stellen des Gehirns gleichzeitig vollziehen kann: 1. Neoplastische Umwandlung, 2. progressive Proliferation. Dabei läßt er die Frage offen, inwieweit eine biochemische, hormonelle oder mechanische Stimulierung eine Rolle spielen.

Tschabitscher und Wanko (1954) führen zwei Fallbeispiele an, bei denen sie aufgrund der Lage zu den Liquorräumen eine Metastasierung annehmen, in ihrem dritten Fall kommen

sie zu der Ansicht, daß es sich um eine multizentrische Geschwulstentstehung handelt, da beide Tumoren gleichaltrig sind, ihre Struktur große Ähnlichkeit aufweist und kein Einbruch von Tumorzellen in den Liquorraum stattgefunden hat. Mehr im Sinne einer Metastasierung äußert sich Penfield (zit. Scherer).

Zülch (1941) führt an, daß es sich bei den multizentrischen Gliomen nur um scheinbar unabhängige Tumoren handelt, die sich bei histologischer Durchmusterung als Proliferationszentren erweisen, die durch Brücken tumorösen Zellmaterials verbunden sind. Er bestätigt jedoch zwei Fälle, in denen er diese Zellbrücken nicht nachweisen konnte.

Die Annahme einer multilokulären Entstehung von Gliomen wird vor allem durch jüngere tierexperimentelle Arbeiten über die Induktion von Tumoren nach Gabe von kanzerogenen Substanzen gestützt (Zülch und Mennel, 1971; Waldbaur, 1974). Dabei konnte nachgewiesen werden, daß die Multiplizität mit der Stärke des kanzerogenen Reizes korrelierte.

Durch die Besonderheiten der Blut- und Lymphgefäßbahnen des ZNS sehen Scharrer und Brunngraber (1974) die Möglichkeit einer von einem Tumor ausgehenden intracerebralen Metastasierung als allgemeingültiges pathogenetisches Prinzip erheblich eingeschränkt. Sie heben die Bedeutung speziesabhängiger endogener Faktoren beim Wachstum multipler Hirntumoren hervor.

Aus dem eigenen Krankengut liegen zwei Fälle vor, welche die Theorie der primären Multiplizität erhärten:

- Fall 11: Makroskopisch hämorrhagische Fleckung in kleinen umschriebenen bis erbsgroßen Rindenbereichen links frontodorsal sowie frontobasal beiderseits im Bereich der Gyri recti. Geringes Ödem des linken Frontalmarkes mit mäßiger Verschiebung des vorderen Mittelspaltes. Histologisch umschriebene Geschwulstzellproliferate eines ziemlich kleinzelligen, mäßig polymorphen Tumorgewebes mit Kapillarwucherungen und einzelnen großkalibrigen Gefäßen, Gefäßthrombosen und Blutungen.
D: multizentrisches Glioblastom in statu nascendi.
- Fall 16: Makroskopisch im linken Stirnhirn frontomedial und frontobasal stellenweise leicht verwaschene Rinden-Markzeichnung mit geringer Rindenverbreiterung.
Histologisch in beiden Abschnitten umschriebene Strukturen eines noch ziemlich isomorphen Glioblastoms mit Pseudorosetten und perivaskulären Zellmänteln bei Erhaltung der ortsständigen Strukturen.
D: multizentrisches Glioblastom in statu nascendi.

Analog dazu sei die Arbeit von Köhlmeier (1942/43) erwähnt, welcher in einer Fallbeschreibung als Beweis für die multizentrische Entstehung eines Oligodendroglioms anführt, daß es sich bei dem zweiten Tumor um eine beginnende Gliombildung mit unscharfer Begrenzung handelt.

III. Häufigkeitsangaben und Fallmitteilungen

Außerhalb des Formenkreises der systematischen familiären Blastombildungen sind primäre intrakranielle Mehrfachtumoren erheblich seltener (Schulze, 1959), eine Ausnahme bilden die Meningeome, die häufiger als andere hirneigene Tumoren multipel auftreten, wobei jedoch ebenfalls eine Systemerkrankung diskutiert wird (Scharrer und Brunngraber, 1974). Gärtner fand in seinem Sektionsmaterial von 486 Tumoren nur acht Fälle von Multiplizität (1,6 %), (zit. Schulze), Bier berichtet über 3 - 3,4 % (zit. Henschen).

Autor	Jahr	Gesamtgliome	multipel (%)	
Starr	1893	300	2	0,7
Kron	1893	28	2	7,1
Gowers	1896	70	7	10,0
Tooth	1912	33	2	6,1
Greenfield	1919	11	2	18,1
Globus, Strauss	1925	16	6	37,5
Elsberg, Globus	1929	37	4	10,8
Bayley, Cushing	1930	414	2	0,5
Brandt	1934	20	4	20,0
Courville	1936	277	24	8,6
Scherer	1936	70	5	7,1
Flock	1937	74	5	6,8
Willis	1948	84	2	2,4
Manzini	1951	82	6	7,4
Henschen	1955	800	7	0,9
Russell, Rubinstein	1959	173	4	2,3
Finkemeyer	1961	226	4	2,0
Batzdorf, Malamud	1963	209	5	2,4

Tabelle 1: Häufigkeit multipler Gliome

Die Häufigkeitsangaben über multiple Gliome schwanken je nach Autor zwischen 0,5 und 37,5 %. Hohe Prozentzahlen finden sich vor allem bei Untersuchungen mit nur geringen Fallzahlen, so daß diese keine bindenden Rückschlüsse zulassen (Fried, 1965; Batzdorf, 1963).

Aber auch bei größerem Fallmaterial weichen die Aussagen über Mehrfachgliome erheblich voneinander ab. So fand Courville unter 277 Gliomträgern insgesamt 24 Fälle von Multiplizität. Ähnlich hohe Frequenzzahlen verzeichnen Scherer, Manzini und Tooth. Henschen sah hingegen nur 7 multiple Tumoren in seinem Material von 800 Gliomen, Bayley und Cushing fanden unter 414 nur zweimal mehrere Geschwülste. Ähnlich niedrig liegen Russell und Rubinstein, Finkemeyer, Batzdorf und Malamud sowie Willis mit ihren Beobachtungen. Ein Grund für die divergierenden Angaben der Literatur mag darin liegen, daß nicht alle Autoren die gleichen strengen Kriterien bei der Auswahl der Fälle anwandten. Vor allem gegenüber älteren Mitteilungen wird von seiten mancher Autoren (Köhlmeier, Ostertag, Hasenjäger, Henschen, Masshoff, Batzdorf, Zülch) Zurückhaltung geboten. Sie fordern eine genaue Überprüfung der Berichte über multiple Gliome und stellen eine Reihe von Fehlerquellen auf, die eine scheinbare Multiplizität vortäuschen: 1. Mangelhafte Sektions-technik, 2. ungenaue histologische Durchmusterung, wobei kontinuierliche zellige Verbindungen übersehen werden, 3. Fehlinterpretation von Fällen, bei denen der Verdacht auf metastatische Ausbreitung über den Liquorraum oder

auf präformierten Bahnen besteht, 4. Fälle, in denen der Tumor den Balken durchsetzt hat und in die andere Hemisphäre weitergewachsen ist.

Die Seltenheit intrakranieller Mehrfachtumoren wird unterstrichen durch die Tatsache zahlreicher Fallmitteilungen sowohl über die Multiplizität gleichartiger Tumoren als auch über Kombinationen histogenetisch unterschiedlicher Geschwülste.

Über multiple Gliome berichten:

Kochmann, 1891 (zit. Courville); Froehlich, 1915; Marinesco und Goldstein, 1932; Courville, 1936 (21 eigene Fälle, 113 aus der Literatur, u. a. von Edes, 1871; Bradly, Tooth, 1912; Globus und Strauss, 1925; Giannuli, 1926; Purves-Stuart, 1927; Moniz und Lima, 1929; Roger und Crémieux, 1929; Hosoi, 1930); Bier, 1934; Taylor, 1934; Bignana, 1934 (zit. Köhlmeier); Campanilla, 1936 (zit. Bollinger); Scherer, 1936; Scheinker, 1936 (zit. Köhlmeier); Kino, 1937 (zit. Batzdorf); Wilson, 1937 (zit. Batzdorf); Alessi, 1938; Masshoff, 1939; Phillips et al., 1941 (zit. Batzdorf); Bertha, 1942/43; Kirschbaum, 1945; Köhlmeier, 1942/43; Carl, 1946; Kraus, 1949; Hassin und Hilkevitch, 1949 (zit. Batzdorf); Lorentzen, 1950 (zit. Solomon); Manzini, 1951; Holub, 1953 (zit. Batzdorf); Tschabitscher und Wanko, 1954; Henschen, 1955; Imielinski et al., 1957; Zülch, 1956; Nothwang, 1958; Poussard, 1959 (zit. Salles); Werner, 1959; Willis, 1960 (zit. Batzdorf); Rosier, 1961 (zit. Batzdorf); Finkemeyer, 1961; Kubicki, 1961; Solitaire, 1962 (zit. Solomon); Russell und Rubinstein, 1963; Bollinger, 1963; Batzdorf und Malamud, 1963; Fried, 1965; Salles et al., 1967; Schneider, 1968; Solomon et al., 1969; Bussone et al., 1979.

Von diesen berichten über multilokuläre Glioblastome:

Kochmann (1891)

1 Fall 38 J m li Gyrus prae- u. postcentralis
 3 Tumoren ("Gliosarkom")

Globus und Strauss (1925)

5 Fälle 52 J w re fronto-temporal/Corpus callosum
 52 J w li fronto-parietal/multipel
 63 J w re und li frontal
 47 J w li frontal/li Nc.lenticul.
 5 J m li parieto-temporal/li Mittelhirn

Taylor (1934)

2 Fälle 48 J m re parietal/li temporal
 41 J w re frontal/li frontal

Scherer (1935)

2 Fälle m re parieto-occipital/re temporal
 3 Tumoren re frontal

Courville (1936)

14 Fälle 45 J m re frontal/re parietal
 38 J w re frontal/Seitenventrikel/re parietal
 re Nc.lentic.
 27 J m li Seitenventrikel/Insel li/li Thalamus
 60 J w li parietal/li occipital
 52 J w re temporal/re Septum pellucidum/
 re Corp.callosum
 55 J m Corpus callosum/li temporal
 57 J w re und li frontal/Corp.callosum
 57 J m re temporal/re temporo-occipital
 60 J w re temporal/re parietal/li parietal/
 li parieto-occipital
 46 J m re und li frontal
 42 J m re parietal/li occipital
 66 J m li frontal/li fronto-parietal
 51 J w li fronto-parietal/re occipital
 65 J m Corp.callosum/re temporo-parieto-occipital

Flock (1937)

5 Fälle 45 J w li Stirnhirn/li vordere Zentralwindung
 60 J w li vordere Zentralwindung/li Stammganglien/
 vordere mediale Zentralwindung
 41 J m 2 re frontal
 33 J m 2 Decke des re Ventrikels
 9 Tage w Hinter- u. Unterhörner in Ependymschicht

Wilson (1937)

1 Fall 50 J m re und li frontal

Masshoff (1938)

1 Fall 78 J bilateral im Hippocampus

Bertha (1942)

1 Fall 51 J m li frontal/li parietal

Carl (1946)

2 Fälle 60 J w li Tumoren vorwiegend re

76 J w re Corp. callosum bis Nc. caudatus/re frontal

Tschabitscher u. Wanko (1955)

3 Fälle 65 J w re fronto-parietal/li supramarginal/re temporal

48 J m re frontal/li parietal

63 J m li frontal/pons

Henschen (1955)

1 Fall 44 J re frontal/li temporal

Zülch (1956)

1 Fall 40 J m li frontal/li occipital

Imielinski et al. (1957)

1 Fall 47 J m 4 Herde bds., besonders re frontal

Kubicki (1961)

3 Fälle 53 J w Symmetrisch bds. parietal

56 J m fronto-parietal/re vorderer Balkenabschnitt

56 J w li Gyus angularis/li Temporalpol

Batzdorf (1963)

4 Fälle 44 J m li frontal/re Cingulum corp. callosum/
Basalganglien

58 J w li parietal/li Hippocampus

56 J m li temporal/Ge. corp. callosum/
re dorsal Putamen/Inselregion

55 J m re lat. Ventrikelregion/li Orbitaregion/
li Corp. callosum

Bolliger (1963)

1 Fall 84 J w multiple Knoten: li occipital/re frontal/
li frontal/re parietal/re Insel u. Corpus striatum

Fried (1965)

1 Fall 41 J m li zentroparietal/re parietal/Brücke

Finckemeyer (1965)

4 Fälle re parietomedial/re innere Kapsel
56 J m li parietomedial/li temporal
re parietal/re Temporalpol
li temporal/li occipital

Salles et al. (1967)

3 Fälle	63	J w li frontal/re temporal
	53	J w re frontal/4. Ventrikel 5 Jahre später
	24	J m li Kleinhirn/li temporal 5 Jahre später

Schneider (1968)

1 Fall	li frontal/li temporal
--------	------------------------

Bussone et al. (1979)

1 Fall	49 J m re Kleinhirnbrückenwinkel/li Kleinhirn/ re Thalamus u. Capsula interna
--------	--

Fälle über das gemeinsame Auftreten von meningealen Tumoren und Gliomen werden von folgenden Autoren mitgeteilt:

Campanilla, 1936 (zit. Schulze); Cushing und Eisenhardt, 1938 (zit. Schulze); Turner und Gardner, 1938 (zit. Sahar); Barla-Szabo, 1940; Bartolini, 1941 (zit. Sahar); Myerson, 1942; Arieti, 1944; Kirschbaum, 1945; Feiring und Davidoff, 1947; Alexander, 1948; Vass und van Wageningen, 1950 (zit. Madonick); Brihay et al., 1951; Kuss, 1951 (zit. Schulze); Hoffmann, 1952 (zit. Sahar); Fincher, 1954 (zit. Elam); Rand, 1954; Prusak und Laskowska (zit. Bingas); Tolentino und Giammusso (zit. Madonick); Gärtner, 1955 (zit. Kunt); Fenes und Kepes, 1956; King und Botton, 1957 (zit. Madonick); Austin, 1958; Russell und Rubinstein, 1959; Schulze, 1959; Madonick et al., 1961; Elam, 1961; O'Connel, 1961 (zit. Sahar); Nagashima et al., 1963; Bingas und Brunngraber, 1964; Kunt und Piotrowski, 1964; Sahar und Streifler, 1965; Sorenson, 1972.

Nach Madonick findet sich dabei am häufigsten die Kombination Meningeom-Glioblastom. Dies kann anhand der angeführten Fallberichte bestätigt werden, denn in der Hälfte der Fälle liegt eine solche Kombination vor.

Über das gleichzeitige Wachstum meningealer Tumoren und Geschwülste der Hirnnerven liegen Veröffentlichungen folgender Autoren vor:

Kraus, 1949; Gardner und Turner, 1939 (zit. Madonick); Kessel, 1938; Mathon et al., 1963; Glass und Abboth, 1953 (zit. Madonick); Shiffer und Tiberin, 1964 (zit. Sahar).

Eine Kasuistik über multiple Tumoren der Meningen findet sich bei Kessel, 1938; Barla-Szabo, 1940; Kraus, 1949; Austin et al., 1958; Luyendijk, 1954; Scharrer und Brunngraber, 1974; und über multiple Tumoren der Hirnnerven bei Kessel und Kraus.

Einzelne Beobachtungen sonstiger Kombinationen machen Adam-Falkiewiczowa, 1936; Bayley und Ley, 1954; Love und Blackburn, 1955; Cowie, 1953; O'Connell, 1961 (alle zitiert bei Madonick); List et al., 1952; Wise et al., 1953; Heppner, 1953; Fenyes und Kepes, 1956; Greenwood und McGuire, 1957; Schulze, 1959; Krüger, 1961; Rovit et al., 1962; McPhedran und Tom, 1962; Belza, 1966.

Für den Kliniker sind die theoretischen Auseinandersetzungen der Neuropathologen nur von sekundärem Interesse. Da die vorliegende Arbeit hauptsächlich klinische Aspekte berücksichtigen soll, können die bisherigen Ausführungen nur einen Einblick in die neuropathologische Problematik der multiplen intrakraniellen Geschwülste geben.

Dennoch wurden die 26 eigenen Beobachtungen anhand der für die Diagnose "multilokuläre Glioblastome" geforderten Kriterien sorgfältig ausgesucht und, sofern eine Sektion durchgeführt wurde, histologisch genau geprüft.

So wurden 2 Fälle nicht berücksichtigt, bei denen aufgrund der Lokalisation der Verdacht eines metastatischen Wachstums bestand (kirschgroßes und erbsgroßes Glioblastom nebeneinander

im rechten Frontalmark liegend, mannsfaustgroßes Glioblastom links parieto-occipital zusammen mit einem erbsgroßen Tumor gleicher Struktur im Kleinhirnunterwurm).

B. Eigenes Krankengut

I. Klinische Untersuchung

Anhand von 26 Fällen, die in den Jahren 1955 bis 1974 in der Neurochirurgischen, medizinischen und Nervenlinik der Universität Erlangen, sowie der Psychiatrischen und Nervenlinik Nürnberg beobachtet werden konnten, sollen nachfolgend die klinischen Aspekte der multilokulären Glioblastome dargestellt werden.

1. Alter und Geschlecht

Unser Krankengut umfaßt 11 männliche und 15 weibliche Patienten.

Das Alter des jüngsten Patienten beträgt 39 Jahre, des ältesten 78 Jahre. Als Stichtag gilt das Datum der Operation bzw. der Todestag.

Die Altersverteilung ist aus Abbildung 1 ersichtlich.

Daraus läßt sich eine Häufung der Erkrankung zwischen dem 5. und 6. Lebensjahrzehnt ableiten.

Das Durchschnittsalter liegt bei 59 Jahren.

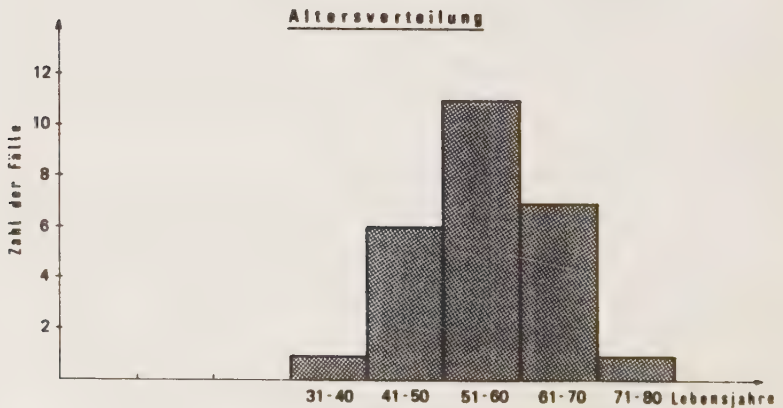


Abb. 1

2. Dauer der Anamnese

Entsprechend der für das Glioblastom charakteristischen kurzen Anamnese weist die Vorgeschichte der multilokulären Glioblastome einen Zeitraum von nur wenigen Wochen bis Monaten auf (auch hier gilt als Stichtag die Operation oder der Todestag). Nur in einem Fall liegt der Beginn der Symptomatik fünf Jahre zurück. Die kürzeste Dauer beträgt 16 Tage, die längste ohne Berücksichtigung der mehrjährigen Vorgeschichte 7 Monate (Abbildung 2). Bei 2 Patienten liegen keine Angaben über die Dauer der Anamnese vor.

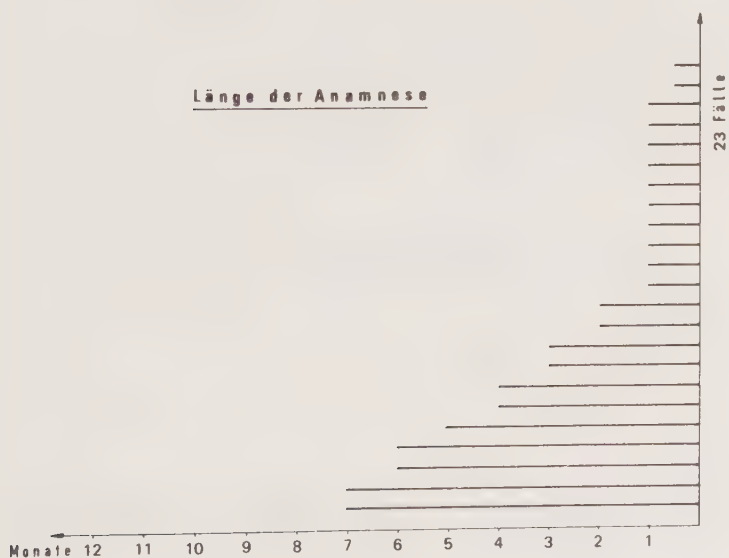


Abb. 2

3. Symptomatologie

Bei 12 Patienten setzten die ersten Symptome akut ein, in 2 Fällen ging dabei angeblich ein Bagateltrauma voraus. Bei den übrigen Patienten entwickelten sich die ersten Beschwerden langsamer, aber progredient.

Erstsymptome	Anzahl	akut	progredient
Kopfschmerzen	5	4	1
Schwindel			
Erbrechen			
psychische Veränderungen	8	2	6
neurologische Herdsymptome	5	3	2
Anfälle	5	3	2
keine Angaben	3	—	—
Gesamt	26	12	11

Tabelle 2: Erstsymptome

Wie aus der Aufstellung ersichtlich, stehen am Beginn der Erkrankung vielfach psychische Veränderungen, die wie auch akut auftretende neurologische Herdstörungen zu Fehldiagnosen Anlaß gaben. Die Entwicklung der Symptomatik

bis zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme schreitet in allen Fällen entsprechend der kurzen Anamnesendauer rasch fort, nur zum Teil von flüchtigen Remissionen unterbrochen.

Auch im weiteren Verlauf der Krankengeschichte weist die Mehrzahl der Patienten (16) psychische Veränderungen auf. Sie reichen von Verstimmungszuständen, Antriebsminderung, Gedächtnisstörungen, Verwirrtheit bis hin zu allen Schweregraden der Bewußtseinstrübung.

12 Patienten klagten über Kopfschmerzen, die zum Teil mit Schwindel und Erbrechen einhergingen. Neurologische Ausfälle wurden von 12 Kranken bemerkt. Sie umfaßten Lähmungserscheinungen, Gefühlsstörungen, Nachlassen des Sehvermögens, Hörstörungen, Sprachstörungen und Schreibschwäche. 7 Patienten erlitten im Laufe der Erkrankung cerebrale Anfälle, generalisiert und in Form von Herdanfällen.

Eine Aufgliederung der einzelnen Beschwerden zeigt Tabelle 3, wobei die Zahlen nicht additiv betrachtet werden dürfen, da die Patienten mehrere Symptome aufweisen können.

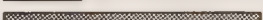
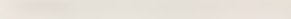
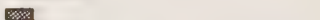
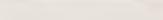
<u>PSYCHISCHE VERÄNDERUNGEN</u>	Antriebsstörung		4
	Affektstörung		6
	Denkstörung		5
	Gedächtnisstörung		10
	Bewußtseinstrübung		10
<u>NEUROLOGISCHE HERDSYMPTOME</u>	Lähmungen (halbseitig u. Extremitäten)		6
	Gefühlstörung		3
	Sprachstörung		6
	Schreibstörung		1
	Sehstörung		2
	Hörminderung		2
	Gleichgewichtsstörung		2
<u>ALLGEMEINE BESCHWERDEN</u>	Hinfälligkeit		11
	Gewichtsabnahme		2
	Atmennot		3
	Fieber		1
	Erbrechen		3
	Kopfschmerz		12
<u>ANFÄLLE</u>	generalisiert		6
	fokal		3

Tabelle 3: Klinische Symptome

4. Klinischer Befund

11 Patienten befanden sich bei der Aufnahme in reduziertem Allgemeinzustand, 2 wiesen erhöhte Blutdruckwerte auf, 2 Zeichen einer Herzinsuffizienz. In einem Fall lagen febrile Körpertemperaturen vor.

Neurologischer Befund

2 der 26 Patienten wurden neurologisch nicht untersucht. Bei 16 Patienten ergab die Untersuchung motorische Ausfälle im Sinne von zentralen Paresen, bei einem Patienten periphere Paresen des N. trigeminus, abducens, facialis und statoacusticus.

Bei 4 Kranken fand sich eine Hemihypästhesie, 8 boten eine Aphasie, ein Patient eine homonyme Hemianopsie, ein Nystagmus wurde in einem Fall beobachtet. 2 Patienten wiesen eine Gangataxie auf.

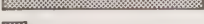
NEUROLOGISCHE	zentrale Paresen		16
AUSFÄLLE	periphere Hirnnervenausfälle		3
	sensible Ausfälle		4
	Aphasie		8
	Gesichtsfeldausfälle		1
	cerebelläre Störung		3

Tabelle: 4

Psychischer Befund

22 Patienten zeigten erhebliche psychische Auffälligkeiten, 13 bereits Zeichen einer Bewußtseinstrübung von Benommenheit bis zum komatösen Zustand. Bei 2 Patienten wurden keine Angaben gemacht. Ein Patient konnte wegen einer ausgeprägten Aphasie nicht beurteilt werden, lediglich ein Patient war psychisch unauffällig.

Unter den Affektstörungen fanden sich vor allem depressive Stimmungsauslenkungen, aber auch Unruhe und Erregtheit. Die amnestischen Störungen reichten von leichter Einschränkung der Merkfähigkeit bis zur vollständigen Verwirrtheit. Alle psychischen Veränderungen waren Ausdruck eines mittelschweren bis schweren Durchgangssyndroms nach Wieck (1959). Ein Patient kam in komatösem Zustand zur Aufnahme.

<u>DER PSYCHISCHE AUFNAMEBEFUND</u>	Antriebsminderung		1
	Affektlabilität		4
	Störung der Denkfunktion		5
	amnestische Störung		9
	Bewußtseinstrübung		13
	Halluzinationen (optisch)		1

Tabelle: 5

Hirndruck

In 17 Fällen lagen Zeichen einer erhöhten Schädelinnen-drucksteigerung vor mit Kopfschmerzen, Erbrechen, Stauungspapille und Bewußtseinstörung. Bemerkenswert ist die große Anzahl der Stauungspapillen, die bei 4 Patienten eine Stärke von 3 - 4 Dptr erreichte. Sechsmal bestanden bereits Einklemmungszeichen mit Anisokorie und Nackensteifigkeit.

<u>HIRNDRUCK</u>	Kopfschmerz		12
	Erbrechen		3
	Stauungspapille		12
	Anisokorie		2
	Nackensteifigkeit		4
	Bewußtseinstörung		13

Tabelle: 6

5. Zusatzuntersuchungen

Bei 12 Patienten war die Blutsenkung mäßig beschleunigt, bei vieren erheblich, diese hatten entweder eine Broncho-pneumonie oder einen Infekt der ableitenden Harnwege. Eine Vermehrung der Leukozytenzahlen konnte bei 10 Kranken festgestellt werden, davon dreimal über 15000, auch bei diesen lag ein allgemeiner Infekt vor.

Röntgennativaufnahmen

Röntgenaufnahmen des Schädels wurden in 11 Fällen angefertigt, 8 ergaben einen unauffälligen Befund, einmal fand sich eine Drucksella, einmal eine Verlagerung der verkalkten Pinealis, einmal ein otogenes Cholesteatom.

Elektroencephalogramm

Ein EEG wurde bei 23 Patienten abgeleitet. Es zeigte nur in einem Fall ein regelrechtes Kurvenbild. 18mal lag ein Herdbefund vor, dieser war immer deutlich ausgeprägt, vorwiegend vom Deltatyp. In keinem Fall ergab die Ableitung mehrere Herde, nur bei einem Patienten kam bei späteren Kontrollen ein Fokus der anderen Seite zur Darstellung, während der erste nicht mehr nachzuweisen war.

In 12 Fällen lagen Allgemeinveränderungen vor, zweimal leicht, siebenmal mittelschwer und dreimal schwer ausgeprägt. Zweimal waren sie seitenbetont.

EEG	Anzahl
ein Fokus	10
Fokus u. Allgemeinveränderungen	8
nur Allgemeinveränderungen	4
normal	1
Gesamt	23

Tabelle: 7

Echoencephalographie

Diese Untersuchung wurde bei 16 Kranken durchgeführt. In 11 Fällen ergab sich eine signifikante Verlagerung der Mittelstrukturen zwischen 3 und 10 mm, dreimal fanden sich Tumorreflexionen, die auf einen Prozeß hindeuteten.

Isotopendiagnostik

Eine Untersuchung mit radioaktiven Substanzen wurde bei 9 Patienten vorgenommen.

Unter Verwendung von Technetium (8) und Radioselenit (1) konnte im Hirnszintigramm in allen Fällen eine pathologische Speicherung beobachtet werden, die viermal auf multiple Herde hinwies und einmal einen sich über beide Hemisphären ausdehnenden Prozeß zeigte.

Isotopen	Anzahl
ein Herd	4
mehrere Herde	4
ein Herd über zwei Hemisphären	1
Gesamt	9

Tabelle: 8



Abbildung 3 u. 4:
a. p. - und linksseitiges Szintigramm eines multilokulären
Glioblastoms fronto-basal und parietal links.

Carotisangiographie

Bei 22 Patienten wurde der Carotiskreislauf angiographisch dargestellt, in 3 Fällen wurden beide Seite geröntgt, einmal kam es zu einer Doppelfüllung der A. cerebri anterior.

2 Angiogramme zeigten ein unauffälliges Gefäßbild, 15 sprachen für einen einzelnen raumfordernden Prozeß, 5 von diesen wiesen eine pathologische Vaskularisation auf.

Viermal gelang vor allem durch die Anfärbung multipler Herde der Nachweis mehrerer Tumoren, wobei es sich in einem Fall durch die spontane Doppelfüllung der A. cerebri anterior um einen Zufallsbefund handelte. Anhand eines Angiogramms wurde zunächst die Diagnose eines Tumors gestellt, nach Kenntnis multipler Herde im Szintigramm fanden sich nach nochmaliger kritischer Durchsicht Hinweise für einen zweiten Prozeß. Eine doppelseitige Gefäßdarstellung erfuhr eine Fehlinterpretation, indem zwei bifrontale Tumoren als eine zusammenhängende Raumforderung angesehen wurden.

Carotisangiographie	Anzahl
ein Tumor	15
mehrere Tumoren	4
Fehlinterpretation "ein Tumor"	1
normal	2
Gesamt	22

Tabelle: 9

Pneumencephalographie und Ventrikulographie

Neunmal wurde eine Darstellung des Ventrikelsystems durchgeführt, sechsmal über eine lumbale Pneumencephalographie, in 2 Fällen als Luftfüllung über die direkte Ventrikelpunktion, bei einem Patienten durch eine Ventrikulographie mit positivem Kontrastmittel. In 4 Fällen ließ sich so eine massive Verlagerung des Ventrikelsystems nachweisen, bei einem Kranken zeigte sich eine bogenförmige Verlagerung des Aquäduktes nach oben und unten sowie zur Seite, einmal füllten sich die Hirnkammern nicht, eine Luftencephalographie mußte wegen des starken Hirndruckes abgebrochen werden, zwei Untersuchungen ergaben keinen pathologischen Befund.

Liquor

Es liegen die Ergebnisse von 10 Liquoruntersuchungen vor. Demnach fand sich fünfmal eine geringe Pleozytose bis zu 25/3 Zellen, siebenmal war das Liquoreiweiß leicht erhöht bis 3,5 Kafka.

6. Ergebnisse der Diagnostik

Vorgeschichte und klinische Befunde führten zu folgenden Diagnosen:

1. Raumfordernder intrakranieller Prozeß (23)
 - Tumor cerebri (19)
 - Hämatom (2)
 - Abszeß (2)

2. Cerebraler Insult (1)
3. Cerebrale Gefäßsklerose (1)
4. Chronischer Alkoholabusus (1)

Von den 19 diagnostizierten Tumoren konnte in 5 Fällen der Nachweis multipler Herde gesichert werden, zweimal lautete das Ergebnis "doppelseitiger Tumor".

Die praeoperative bzw. praeautoptische Sicherung der Histologie gelang nicht trotz pathologischer Tumurvaskularisation in 9 Fällen. Lediglich zweimal lautete die Verdachtsdiagnose "multilokuläres Glioblastom", in einem dritten Fall "multiple Hirnmetastasen".

Operationsergebnisse

Es wurden 20 Patienten operiert. Von den 13 vor der Operation diagnostizierten Solitärtumoren konnten 8 makroskopisch in toto entfernt werden, 3 aufgrund ihres Sitzes nur subtotal, bei 2 Geschwülsten wurde lediglich eine Probeexcision vorgenommen.

In 3 Fällen wurde erst während des Eingriffes das Vorliegen mehrerer Tumoren erkannt. Eine praeoperativ als doppelseitig diagnostizierte Geschwulst erwies sich als multipel. Es erfolgte vollständige Entfernung, ein dritter Tumor blieb dabei unerkannt. Bei einem anderen Patienten ließ der nach Exstirpation des Tumors eher ansteigende intrakranielle Druck den Verdacht einer weiteren Neubildung aufkommen, was zum Abbruch der Operation führte.

In einem dritten Fall entsprach die Größe des vorgefundenen Glioblastoms nicht dem Ausmaß der aufgrund der Untersuchungsergebnisse zu erwartenden Raumforderung, was zu einer weiteren Tumorsuche in der Umgebung veranlaßte, wobei ein zweiter Tumor exstirpiert wurde.

Alle 4 Patienten, bei denen bereits das Vorliegen mehrerer Hirntumoren bekannt war, wurden in einer Sitzung operiert, in einem Fall forderte der Sitz der Geschwülste in beiden Hemisphären zwei osteoplastische Freilegungen. Dreimal konnten alle Tumoren vollständig entfernt werden.

Operationsergebnisse	Anzahl
ein Tumor total entfernt	8
ein Tumor subtotal entfernt	5
zwei oder mehr Tumoren total entfernt	3
zwei oder mehr Tumoren subtotal entfernt	4
Gesamt	20

Tabelle: 10 Operationsergebnisse

II. Postoperativer Verlauf

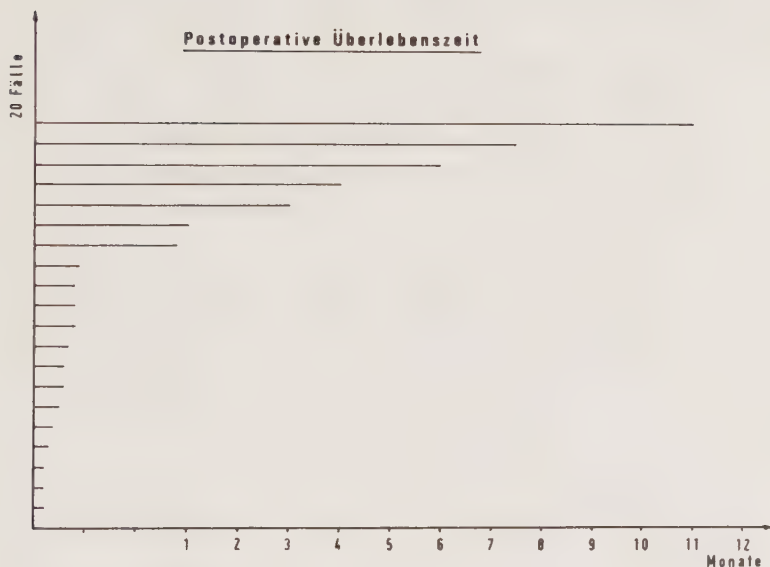


Abb. 5

13 der operierten Patienten starben innerhalb der ersten neun Tage. Mit einer Ausnahme befanden sich darunter alle, bei denen nur eine subtotale Tumorentfernung möglich war. Sie kamen vorwiegend aufgrund zentraler Atem- und Kreislaufzirkulationsstörungen ad exitum, bedingt durch ein massives postoperatives Hirnödem.

Die längste Überlebenszeit betrug 7 1/2 und 11 Monate. Sie wurde von den Patienten erreicht, bei welchen alle multiplen Tumoren vollständig operiert worden waren.

2 Patienten überlebten mit 4 und 6 Monaten nach Total-exstirpation einer Geschwulst. Der eine wurde nachbestrahlt, der andere zytostatisch behandelt. Sie blieben beide in stationärer Behandlung wegen erheblicher neurologischer und psychischer Ausfallerscheinungen.

13 der operierten Patienten verstarben unter den klinischen Zeichen einer erhöhten Schädelinnendrucksteigerung, 2 aufgrund einer Bronchopneumonie, ein Kranker kam durch eine Massenblutung aus einem Ulcus duodeni ad exitum, in einem Fall war eine Lungenembolie die Todesursache, in einem anderen eine allgemeine Herzinsuffizienz. Bei zwei weiteren Patienten liegen keine Angaben über die Todesursache vor. Bei den nicht operierten Patienten (6) wurde zweimal Hirndruck als klinische Todesursache angegeben, zweimal eine Lungenembolie, einmal Herzkreislaufversagen, einmal eine Bronchopneumonie.

III. Autopsiebefunde

Bei 24 verstorbenen Patienten wurde eine Obduktion durchgeführt, in einem Fall enthält der Bericht keine Angaben über die Todesursache.

Bei den übrigen ergaben sich als Todesursache:

1. Intrakranielle Druckerhöhung (14)
Massives Hirnödem (13), in einem Fall als
Folge einer Sinusthrombose mit hämorrhagischer
Infarzierung
Blutung ins Mittelhirn (1)
2. Pulmonale Komplikationen (5)
Lungenembolie (3)
Bronchopneumonie (2)
3. Herzkreislaufversagen bei Herzinsuffizienz (2)
4. Blutung aus penetrierenden Duodenalulcera (1)
5. Zentrale Regulationsstörung als unmittelbare
Tumorfolge (1)

18 der operierten Patienten wurden seziiert, 6 der nicht operierten. Bei 4 von diesen stellten sich die Hirntumoren als Zufallsbefund heraus, bei den übrigen hatte vorher schon ein Tumorverdacht bestanden.

nicht operiert	6	Tumor cerebri-Zufallsbefund	4
		klinischer Verdacht	2
operiert	18	ein Tumor präoperativ	13
		multiple Tumoren intra operationem	3
		alle Tumoren präoperativ	2

Tabelle: 11 Sektionsgut (24 Beobachtungen)

Makroskopischer Hirnbefund

In 14 Fällen lagen zwei Tumoren vor, neunmal wurden 3 und mehr Geschwülste angetroffen, darunter ein Fall, bei dem neben zwei multizentrischen Glioblastomen noch Tumorknoten durch metastatische Ausbreitung vorhanden waren.

Bei einem Patienten hatte sich neben isolierten Geschwülsten eine Glioblastomatose entwickelt. Achtmal beschränkten sich die Glioblastome auf eine Hemisphäre mit Bevorzugung der linken Seite, fünfmal erstreckten sie sich auf beide Großhirnhälften, 11 Obduktionsbefunde wiesen daneben Mittellinientumoren (Balken, Stammganglien, Hirnstamm) auf. Von den 18 operierten Patienten zeigten 9 kein Tumorgewebe am Rande der Resektionshöhle, sechsmal fand sich Tumorestgewebe im Operationsgebiet, dreimal bestand eine Rezidivgeschwulst.

Tabelle 12: Makroskopischer und histologischer Autopsie-
befund von 18 operierten Patienten:

Klinisch führender u. operierter Tumor	2. Tumor	3. Tumor und weitere
Glioblastom links fronto- basal, Op.-Defekt ohne Tumorgewebe	Kirschgr. Gl. fusiforme Mark- zungengebiet d. li. Gyrus frontalis sup. ohne Verbindung zum Op.-Defekt	

Fortsetzung Tabelle 12:

Gl. multiforme-Rezidivtumor li. fronto-basal (Op. länger zurückliegend)	Kirschgroßes Gl. multiforme li. hinteres Parietalhirn ohne Verbindung zum Rezidivtumor	Glioblastomatose der Brücke (Gl. multiforme)
Glioblastom rechts temporal, Op. -Höhle ohne Tumorrest	Kastaniengroßes Gl. fusiforme hinterer Balken ohne Verbindung zum Op. -Defekt	
Glioblastom rechts frontodorsal u. lateral Op. -Höhle mit Tumorrestgewebe	Pflaumengroßes Gl. li. frontal von gleicher Lokalisation u. Histologie, keine Verbindung	
Kleinzelliges Glioblastom links fronto-dorsal, Op. -Defekt mit Tumorrestgewebe	Walnußgroßes Gl. fusiforme links fronto-basal ohne Verbindung	
Glioblastoma fusiforme rechts temporo-occipito-basal, alter Op. -Defekt mit Rezidivtumor	Schmetterlingsglioblastoma fusiforme vorderer Balken-Septum pellucidum-Fornix-Balkenstrahlung-Nc. caudatus bds.	Einzelne kleine Tumorknoten im hinteren Balken, keine Verbindung
Glioblastom links frontodorsal, Restgewebe 2. Windung hinten	Erbsgroßer Tumorknoten Rinde d. 2. Frontalwindung li. ohne Verbindung	Erbsgroßer Tumorknoten subkortikales Mark der 3. Frontalwindung li.
	Glioblastoma multiforme	Kirschgroßer Tumor frontoparietodorsal re. subkortikal. Mandarinengroßer Tumor hinterer Balken temporo-occipital links

Fortsetzung Tabelle 12:

Glioblastom rechts temporal, Rezidivtumor parieto-occipital d. Resektionshöhle	Pflaumengroßes Gl. vorderes Striatum- Frontalmark links Glioblastoma fusiforme	Erbsgroßes Gl. subependymal linkes Unterhorn- Metastase Erbsgroßes Gl. Boden d. Rauten- grube-Metastase
---	--	---

Glioblastoma multi- forme links fronto- laterobasal, Op. -Defekt ohne Tumorgewebe	Gl. multiforme rechts frontomediobasal, Op. -Defekt ohne Tumorst	Kirschgroßes Gl. multiforme hinterer Balken- Parietalrinde links
--	---	---

Glioblastom links temporolateral, Op. -Defekt mit Tumorst	Gl. links parieto- occipitodorsal, Op. -Defekt ohne Tumorst
--	--

Glioblastoma multi- forme rechts temporal, Op. -Defekt ohne Tumorst	Kirschgroßes Gl. multiforme Nc. caudatus-Thalamus
--	---

Glioblastom links frontal, Op. -Defekt mit Tumorst	Gl. links temporal, Op. -Defekt mit Tumorst
--	---

Glioblastom links parieto-occipital, Op. -Defekt ohne Tumorst	Kirschgroßes Gl. linker Hippocampus	Erbsgroßes Gl. rechts temporo- lateral
--	--	--

teils fusiforme - teils multiforme

Glioblastom links frontolateral, Op. -Defekt ohne Tumorgewebe	Gl. links parietal, Op. -Defekt ohne Tumorgewebe
--	--

multiforme-unterschiedl. regressive Veränderungen

Fortsetzung Tabelle 12:

Glioblastoma fusiforme links frontal. Op. -Defekt ohne Tumorgewebe	Gl. fusiforme rechts frontobasal-vord. Striatum-Area olfac- toria, ohne Verbindung
Glioblastoma fusiforme links temporal ohne Tumorst	Cystisches Gl. fusi- forme, taubeneigroß, parietal links ohne Verbindung
Glioblastoma multiforme links frontobasal, Op. -Höhle ohne Tumorst	Kirschgroßes Gl. multiforme rechts temporal
Glioblastoma fusiforme, diffus wachsend Pons und rechtes Cerebellum, Zustand nach PE	Kirschgroßes Gl. fusi- forme vordere Hälfte rechtes Striatum- innere Kapsel

Tabelle 13: Makroskopischer und histologischer Autopsiebefund
von 6 nicht operierten Fällen:

1. Tumor	2. Tumor	3. Tumor u. weitere
Kindsfaustgroßes Glioblastom rechts frontodorsal	Kirschgroßes Gl. links frontobasal- Balkenstrahlung, ohne Verbindung	Erbsgroßes Gl. linkes Pallidum, ohne Verbindung
Kastaniengroßes Glioblastoma multi- forme links frontal, zentrales Mark	Kirschgroßes Gl. multiforme links parietodorsal-para- sagittal, ohne Verbindung	
Erbsgroßes Glioblastom links frontodorsal, in statu nascendi	Erbsgroßes Gl. links frontobasal, in statu nascendi	Erbsgroßes Gl. rechts frontobasal, in statu nascendi
Glioblastom links frontomedial in statu nascendi	Gl. links fronto- basal in statu nascendi	
Hühnereigroßes Glioblastoma multi- forme links frontal	Kastaniengroßes Gl. multiforme rechts parietal	Kastaniengroßes Gl. multiforme rechter Hirnschenkel
Hühnereigroßes Glio- blastoma multiforme rechts temporal	Kirschgroßes Gl. multiforme links parietal	Kleinwalnußgroßes Gl. multiforme links Parietalrinde, Fünfmarkstückgroßes Gl. multiforme links parietal unten

C. Besprechung der Ergebnisse

Zur Pathogenese

Das Auftreten multipler primärer Tumoren des Zentralnervensystems gab dem Neuropathologen schon immer Anreiz und Gelegenheit zur Erforschung der Geschwulstentstehung, ihres biologischen Verhaltens und ihrer morphologischen Besonderheiten.

Viele Publikationen befassen sich dabei insbesondere mit theoretischen Erörterungen über das Mehrfachauftreten solcher Neubildungen, vor allem über das Auftreten multilokulärer Gliome. Hierbei treten unterschiedliche Auffassungen zutage. Ein Teil der Autoren vermutet eine metastatische Absiedlung eines Primärtumors, vorwiegend über Liquorwege. Es werden aber auch andere Metastasierungswege diskutiert. Andere Autoren vermuten dünne Zellbrücken zwischen einzelnen Wachstumszentren, wobei Multiplizität nur scheinbar vorliegt. Vorherrschende Meinung ist jedoch, daß Gliome unabhängig voneinander primär multipel entstehen können. Es wird dabei eine dysontogenetische Anlagestörung diskutiert, sowie eine exogene Stimulation erörtert. Vor allem tierexperimentelle Arbeiten bestätigen, daß hirneigene Tumoren ortsständig multipel wachsen können. Damit ist aber die Absiedlung von Tochtergeschwülsten nicht ausgeschlossen, insbesondere dann nicht, wenn sich die Gliome in der Nähe von Liquorräumen entwickeln.

So haben auch wir 2 Fälle unseres Krankengutes nicht in die Arbeit aufgenommen, bei denen aufgrund des Liquorraumnahen Sitzes eine Metastasierung theoretisch möglich war. Bei den übrigen 26 Beobachtungen schien uns eine Metastasierung ausgeschlossen.

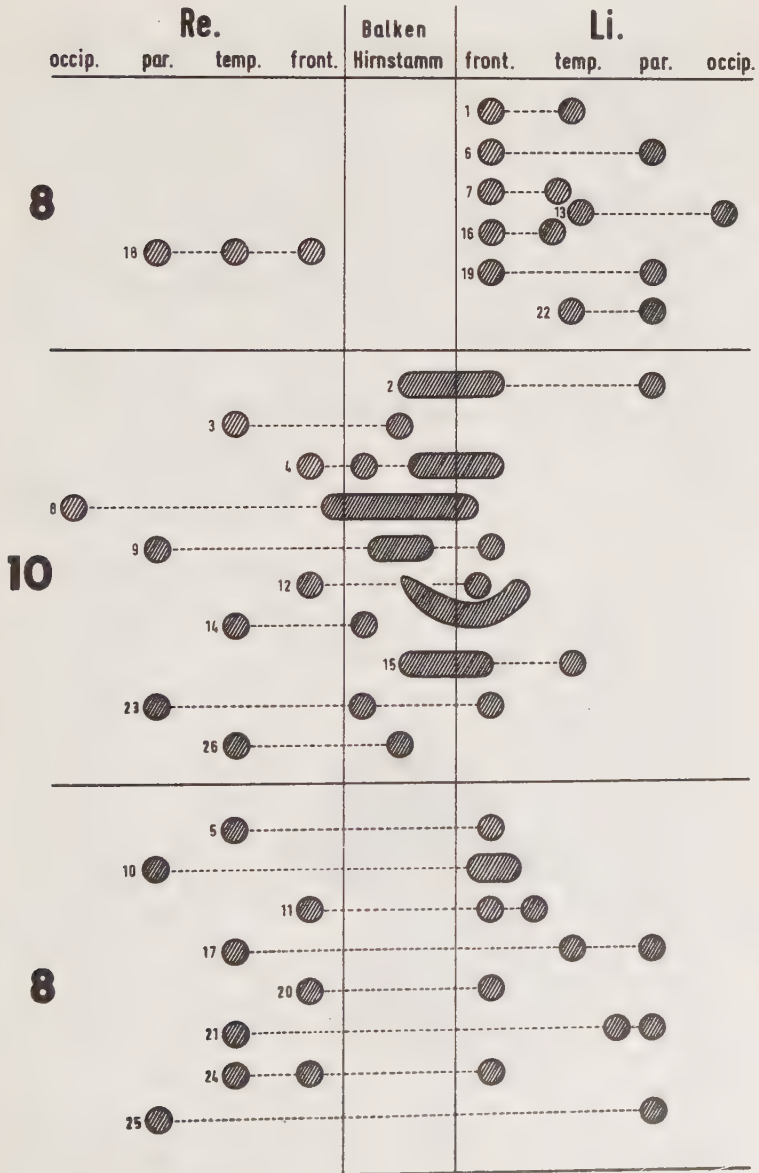
24 autoptisch gesicherte Fälle der vorliegenden Arbeit erfuhren eine genaue histologische Untersuchung, wobei in keinem Fall Tumorzellbrücken zwischen den einzelnen Geschwulstherden nachzuweisen waren. Unsere hirnpathologischen Befunde veranlassen uns aufgrund des Sitzes, des histologischen Bildes der Glioblastome und der fehlenden zelligen Verbindungen ebenfalls zu der Annahme einer unabhängigen multilokulären Entstehung, wobei besonders 2 Fälle erwähnt seien, bei denen Glioblastome in statu nascendi vorliegen.

Zur Lokalisation der Tumoren

In annähernd gleicher Häufigkeit beobachteten wir multilokuläre Glioblastome in einer Großhirnhemisphäre (8), in beiden (8) sowie im Bereich des Balkens, Hirnstammes und des Kleinhirns (10). Bei dem anhand der Literatur zusammengestellten Patientengut entfielen auf eine Großhirnhemisphäre 19, auf beide 16 und auf die Kombination Großhirn-übrige Hirnabschnitte 23 Fälle.

Wir stellten eine Bevorzugung der frontalen Hirnregion fest (26mal), während wir Tumorherde im Temporal- und Parietallappen etwa in gleicher Anzahl antrafen (11 bzw. 10mal).

Lokalisation multilokulärer Glioblastome (26 Beobachtungen)



Alter und Geschlecht

Übereinstimmend liegt der Altersgipfel der multilokulären Glioblastome bei unserem Krankengut und den Fällen der Literatur zwischen dem 5. und 6. Lebensjahrzehnt, bei den solitären Tumoren dieser Art jedoch rund 10 Jahre früher. In einer Studie von Grendel (1958) über 305 Patienten mit Einzeltumoren wird ein durchschnittliches Alter von 44,5 Jahren angegeben.

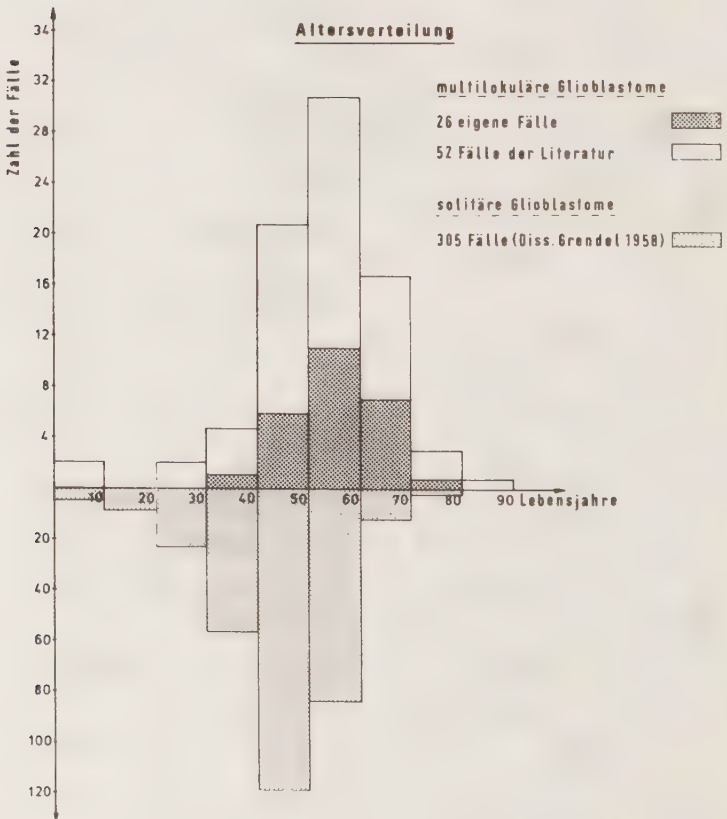


Abb. 7

Dennoch entsprechen beide Beobachtungen der Feststellung Zülch's, wonach Glioblastome vornehmlich im Involutionsalter auftreten mit einem Gipfel um das 50. Lebensjahr. Bestätigen konnten wir auch nicht die in größeren Glioblastomstudien beobachtete Bevorzugung des männlichen Geschlechtes (bei Grendel doppelt soviel männliche wie weibliche Patienten, bei Roth und Elvidge (1960) im Verhältnis 3 : 1). Wir stellten sogar ein leichtes Überwiegen der weiblichen Tumorträger fest. Bei 51 Fällen von Mehrfachglioblastomen der Literatur fanden sich 28 männliche und 23 weibliche Patienten. Wegen der geringen Fallzahl besitzen unsere Ergebnisse darüber keine allgemeingültige Aussagekraft.

Diskussion der klinischen Befunde

Es gibt kein spezifisches Syndrom, das die Multiplizität - geschweige denn die Artdiagnose - sichern könnte. Die rasche, oft apoplektiforme Dynamik der Symptomentwicklung sowie die kurze Dauer der Vorgeschichte läßt allenfalls die Annahme eines malignen Geschehens zu. Ebenso der hohe Anteil der massiven Hirndruckzeichen, der bei 17 Kranken zu beobachten war. Sichere Beweise eines Mehrfachtumorzustands lassen sich daraus nicht ableiten. 19 Patienten boten Herdbefunde (neurologische Ausfälle und Jacksonanfälle), die in allen Fällen nur auf einen dominierenden Tumor hinwiesen. Bei den übrigen Patienten beherrschten Hirndrucksymptome das klinische Bild.

Die apparative Diagnostik ergab bei den Röntgennativ-
aufnahmen keinen Hinweis auf multiples Tumorge-
schehen, lediglich in zwei Fällen fanden sich Zeichen
einer intrakraniellen Raumforderung.

Das Elektroencephalogramm gab uns nur in einem Fall
Anhaltspunkte für das Vorliegen mehrerer Tumoren:
Nachdem sich anfangs ein Herd darstellte, trat später
ein zweiter der Gegenseite auf, der aber als Krampf-
fokus nach altem Schädel-Hirn-Trauma fehlinterpretiert
wurde. Die übrigen Ableitungen wiesen entweder nur
einen Herdbefund auf oder ausschließlich Allgemeinver-
änderungen, welche lediglich für eine rasch wachsende
Neubildung oder für einen erhöhten Hirndruck sprachen.

Gelegentlich kann die hirnelektrische Untersuchung Hin-
weise multipler Herde geben. Nach Christian (1968)
lassen folgende EEG-Befunde an mehrere Tumoren
denken:

1. Mehrere Herdbefunde auf beiden Seiten oder auf
einer Seite voneinander abgrenzbar.
2. Wechselnde Herdbefunde bzw. Seitenbetonung von
Allgemeinveränderungen in verschiedenen Ableitungen.
3. EEG-Herd kontralateral zum klinischen Befund, was
aber auch bei solitären Prozessen der hinteren
Schädelgrube beobachtet wird.
4. EEG-Herdbefunde sind häufiger von Allgemeinverände-
rungen (generalisierte langsame Wellen) überdeckt als
bei Einzeltumoren.

Die Chance, im EEG koinzidente Prozesse zu erkennen, hängt nach Kubicki (1960/61) vor allem von dem Sitz der Herde ab. Je weiter sie voneinander entfernt liegen, um so eher seien sie zu erfassen. Das Problem liege in dem elektrophysiologischen Prinzip der Methode, wobei der Kurvenablauf nicht direkt vom Prozeß abhängig ist, sondern von der Reaktion des umgebenden Gewebes bzw. von der pathologischen Erregungsbildung verschiedener Zentren. Jeder Diagnosestellung liegt immer nur eine Deutung des Befundes zugrunde.

Das Echoenzephalogramm zeigte 11mal eine Verlagerung der Mittelstrukturen an zwischen 3 und 10 mm, entsprechend der Lage des klinisch vorherrschenden Tumors. In 3 Fällen waren lokalisatorisch gleiche Tumorreflexionen vorhanden. Viermal war das Mittelecho mittelständig. In diesen Fällen fanden sich Prozesse in beiden Hemisphären. Das Echo hätte hier einen Hinweis geben können. Eine entsprechende Bewertung wurde aber nicht vorgenommen.

Auch die Pneumenzephalographie bzw. Ventrikulographie, die insgesamt 9mal durchgeführt wurden, gaben aufgrund einer Verlagerung des Ventrikelsystems lediglich Aufschluß über das Vorliegen einer Raumforderung in einer Hemisphäre. Lokalisatorische Hinweise fanden sich bei einem Patienten mit einem Tumor der hinteren Schädelgrube. Anzeichen eines multiplen Wachstums wurden nicht festgestellt.

Der Liquor enthielt in 7 von 10 Fällen eine leichte Eiweißvermehrung, 5mal eine leichte Pleozytose. Hierbei handelt es sich um völlig unspezifische pathologische Befunde, die keine Interpretation in Richtung Tumor cerebri bzw. Multiplizität zulassen.

Zum Nachweis multilokulärer Glioblastome eignet sich anhand unserer Untersuchungen vor allem die Isotopen-diagnostik, da Glioblastome eine gute Speicherfähigkeit radioaktiver Substanzen aufweisen. Bei 9 Patienten konnten in 4 Fällen alle Tumoren somit nachgewiesen werden, bei 2 benachbarten frontalen Tumoren stellten sich diese als ein großer Speicherherd dar. In allen anderen Fällen fand sich eine pathologische Anfärbung entsprechend dem klinisch relevanten Tumor.

Die erste Veröffentlichung multipler Glioblastome findet sich bei Schneider (1968), wobei der zweite Tumor klinisch und mit anderen Diagnostikverfahren nicht nachzuweisen war.

Differentialdiagnostische Schwierigkeiten bestehen bei diesem Untersuchungsverfahren gegenüber den Hirnmetastasen, wenn diese die bizarre Randkonfiguration des Glioblastoms haben oder durch zentrale Nekrosen eine Auflockerung des Speichermusters zeigen (Zeidler et al., 1972).

Auch die Carotisangiographie kann erfolgreich in der Diagnosestellung multipler Glioblastome eingesetzt werden, da 60 - 70 % dieser Geschwülste artdiagnostisch im Serienangiogramm erfaßt werden (Tönnis und Schiefer, 1959).

Daß dennoch in unserem Krankengut nur 5mal der Nachweis gelang, liegt zum größten Teil daran, daß in 19 von 22 Fällen jeweils nur eine Hemisphäre angiographisch dargestellt wurde und somit alle kontralateralen Tumoren nicht bekannt wurden. In einem doppelseitig durchgeführten Angiogramm zeigten sich in beiden Hemisphären frontale Gefäßverlagerungen, was als zusammenhängende, bifrontale Raumforderung gedeutet wurde.

In der Diagnostik intrakranieller Mehrfachtumoren wird sicherlich vorrangig die Computer-Tomographie des Schädels Bedeutung erlangen, eine Untersuchungsmethode, die in unserem Krankengut noch nicht zur Anwendung kam (s. auch Abbildung 8 und 9).

Aufgrund der Untersuchungsergebnisse war in 5 Fällen praeoperativ bzw. praeautoptisch die Feststellung multipler Hirntumoren möglich, die Diagnose stützte sich dabei ausschließlich auf den positiven Nachweis im Hirnszintigramm (4mal), wobei es sich immer um einen Zufallsbefund handelte, sowie im Serienangiogramm (4mal). Zwei weitere Fälle hätten ebenfalls erkannt werden können (beidseits frontale Tumoren), wurden aber falsch gedeutet. Bei einem

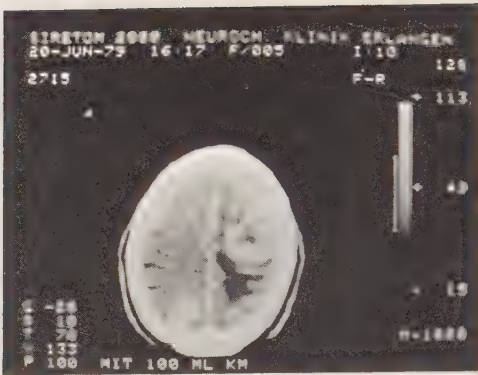


Abb. 8: Computertomogramm bei multilokulärem Tumor cerebri rechts temporal und links occipital

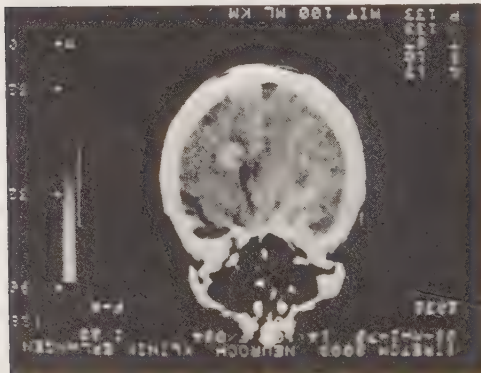


Abb. 9: Computertomogramm bei multiplen Hirntumoren links temporal und im Bereich der Capsula interna rechts

dritten Patienten bestand eine Diskrepanz der Untersuchungs-befunde, die ebenfalls einen Hinweis hätte geben können: Im Szintigramm pathologische Anfärbung links occipital, im Carotisangiogramm Raumforderung links temporal. In 3 Fällen wurde ein weiterer Tumor während der Operation gefunden, 18mal konnte erst die Autopsie die Diagnose bestätigen.

Die Nichterkennung multipler Geschwülste führte bei den operierten Patienten zu einem raschen Tod wenige Tage nach der Operation. Eine sehr kurze Überlebenszeit hatten auch die Patienten, bei denen mehrere Tumoren bekannt waren, die aber nicht total entfernt werden konnten. Eine deutlich höhere Überlebenszeit weisen die Kranken auf, bei welchen alle Tumoren vollständig exstirpiert wurden. Lediglich ein Patient verstarb postoperativ durch eine Sinusthrombose mit hämorrhagischer Infarzierung.

Diagnose "Hirntumor" Zufallsbefund bei Autopsie	4	
Klinische Verdachtsdiagnose Hirntumor. keine Operation. bei Autopsie Mehrfach-tumoren nachgewiesen	2	
Ein Tumor diagnostiziert und operiert	13	10 Patienten innerhalb von 2 bis 9 Tagen postoperativ verstorben
Alle Tumoren operativ entfernt(subtotal)	4	bis 8 Tage postoperativ verstorben
Alle Tumoren operativ entfernt(in toto)	3	8 Tage postoperativ verstorben 7½ und 11 Monate Überlebenszeit

Bei kritischer Betrachtung unserer 26 Beobachtungen stellt die Erkenntnis multilokulärer Glioblastome ein großes Problem dar. Das gelang in 20 Fällen gar nicht oder nicht ausreichend, denn 13mal war praeoperativ nur ein Tumorknoten festgestellt worden. Zehn Tumorkranke verstarben postoperativ oder drei bis vier Monate nach dem Eingriff bzw. nach Klinikaufnahme.

Die Schwierigkeit der praeoperativen Diagnosestellung wird von einer Reihe Autoren hervorgehoben: "Das zentrale Problem ist die Diagnose" (Fried, 1965), "in der Mehrzahl der Fälle stellt auch heute noch der Pathologe die Diagnose" (Kunft, 1964).

Als besonders erschwerend sehen Batzdorf und Sahar (1963) an:

1. Fehlende lokale Symptomatik;
2. Überlagerung der Herdsymptome;
3. Schwierigkeit in der Auswertung der röntgenologischen Ergebnisse, wenn die Tumoren in beiden Hemisphären lokalisiert sind, da sie dem gegenüberliegenden Druck entgegenwirken.

Salles (1967) sieht eine besondere Schwierigkeit gegeben durch die dreifache Konfrontation: Lokalisation, Entwicklung und Histologie der Tumoren.

Folgende Kriterien können die Erkennung von Mehrfachtumoren erleichtern (Feiring, Heppner, Nagashima, Fried):

1. Die klinische Symptomatik ist nicht auf einen einzigen Herdprozeß zurückzuführen.
2. Es besteht eine Diskrepanz zwischen Symptomatik und apparativer Diagnostik.

3. Unterschiedliche lokalisatorische Befunde der einzelnen Untersuchungsverfahren.
4. Eine nur Wochen dauernde Vorgeschichte ("akute Hirntumoren" nach Courville).

Von den meisten Autoren (Fenyés und Kepes, 1956; Nagashima, 1963; Madonick, 1961) wird die Angiographie als wertvollstes diagnostisches Hilfsmittel angesehen. Wir halten jedoch Hirnszintigraphie und in jüngster Zeit vor allem die Computer-Tomographie als aussagekräftigste Methode.

Als Hinweis für das Vorliegen weiterer Tumoren nach erfolgter Operation gilt nach Kuntz, Feiring vor allem das Ausbleiben einer klinischen Besserung oder gar fortschreitende Verschlechterung. Dies kann anhand unseres Krankengutes bestätigt werden.

Ist der praeoperative Nachweis gelungen, erhebt sich die Frage nach der Möglichkeit einer erfolgreichen Operabilität. Dies wird von einigen Autoren in jedem Fall ausgeschlossen (Tschabitscher und Wanko, 1954; Finkemeyer, 1961). Einschränkung sehen Fried und Krüger die Möglichkeit einer operativen Behandlung, "wenn beide Tumoren infolge ihrer nachbarlichen Lokalisation wie ein Tumor entfernbar sind. Im Ausnahmefall könnte man sich auch dann einmal zur Operation entschließen, wenn einer der Tumoren noch sehr klein und klinisch noch unbedeutend ist".

Auch wir sind der Auffassung, daß sich immer dann eine Indikation zur Operation ergibt, wenn die Tumoren von einer

Trepanationsöffnung aus - und was noch wichtiger ist - in einer Sitzung zu entfernen sind.

Bestätigt wird dies durch 2 Fälle unseres Krankengutes:

1. Ein 49-jähriger Patient erkrankte akut im April 1968, einen Monat vor der Aufnahme mit Kopfschmerzen, Erbrechen, in der Folgezeit zunehmende Hinfälligkeit, Müdigkeit. Es entwickelte sich eine armbetonte zentrale Hemiparese links, dann traten deutliche Hirndruckzeichen auf mit Stauungspapillen von 3 - 4 Dptr. Prominenz und starker Verlangsamung. Im Echoenzephalogramm deutliche Verlagerung der Mittelstrukturen um 10 mm von rechts nach links, im EEG ausgeprägte Herdveränderungen über der gesamten rechten Hemisphäre. Das Hirnszintigramm zeigte drei pathologische Anfärbungen praezentral, temporal und parietal rechts. Auch im rechtsseitig durchgeführten Carotisangiogramm fanden sich drei vaskularisierte Herde an entsprechender Stelle. Alle 3 Tumoren konnten in einer Sitzung und von einer Trepanationsöffnung aus in toto entfernt werden. Postoperativ rasche Erholung, eine linksseitige Hemiparese und rasche Ermüdbarkeit blieben bestehen, der Patient verstarb nach 7 1/2 Monaten, die Todesursache ist nicht bekannt.
2. Bei einem 52-jährigen Mann traten im März 1973 erstmals linksseitige Jacksonanfälle auf. Noch im Juni 1973 keine neurologischen Ausfälle, zweimalige Carotisangiographie rechts ohne Befund, ebenso EEG, Echo und Hirnszintigramm. Das Vorliegen eines Neoplasmas ließ sich auch durch die Pneumencephalographie nicht bestätigen. Bis November 1973 war der Patient weiter berufstätig. Dann stellte sich eine zunehmende spastische Hemiparese links ein. Im Hirnszintigramm fanden sich jetzt ein Herd hochparietal rechts sowie ein weiterer occipital links. Im beidseitigen Carotisangiogramm kamen Tumurvaskularisationen rechts parietal und links occipital zur Darstellung. In einer Sitzung wurde zunächst eine rechts parietale, dann links occipitale osteoplastische Freilegung vorgenommen. Beide Tumoren konnten nacheinander exstirpiert werden, Verbindungen über den Balken bestanden nicht. Der Heilverlauf war komplikationslos. Eine spastische Restparese blieb bestehen, der Patient war dabei gehfähig. Er verstarb elf Monate später an einem Rezidiv.

D Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, anhand eines Kollektivs von 26 Patienten zu untersuchen, inwieweit eine praeautoptische Diagnosestellung multilokulärer Glioblastome möglich ist, und ob sich bei rechtzeitiger Erkennung ein operatives Eingreifen als sinnvoll erweist.

Zunächst wird auf die neuropathologischen Aspekte der intrakraniellen Mehrfachtumoren und die multilokulären Glioblastome im besonderen eingegangen. Es werden Einteilungsschemata verschiedener Autoren angeführt, Diskussionen über die Pathogenese multipler Hirntumoren mitgeteilt.

Unter besonderer Berücksichtigung der Autopsiebefunde unseres Krankengutes kommen wir zu der Auffassung, daß multilokuläre Glioblastome unabhängig voneinander ortsständig entstehen können. Die Häufigkeitsangaben multipler Gliome schwanken je nach Größe des Sektionsmaterials und Kriterien des Auswahlmodus zwischen 0,5 und 37,5 % der Gesamtgliome. Gegenüber intrakraniellen Mehrfachtumoren anderer Gewebematrix treten sie bedeutend seltener auf.

Bei Durchsicht von 58 Fällen der Literatur und auch bei unserem Patientengut finden sich am häufigsten Tumorknoten gleichzeitig im Großhirn und in den mittleren Hirnabschnitten lokalisiert. Der Altersgipfel der Tumorträger

liegt zwischen dem 5. und 6. Lebensjahrzehnt. Die bei einer größeren Fallstudie von Solitärtumoren beobachtete Bevorzugung des männlichen Geschlechtes können wir nicht bestätigen.

Im Vordergrund der klinischen Befunde stehen vor allem Zeichen einer erhöhten Schädelinnendrucksteigerung. Die neurologischen Ausfallserscheinungen deuten in allen Fällen nur auf ein Herdgeschehen hin.

Die Ergebnisse der apparativen Diagnostik zeigen, daß sich in erster Linie die Hirnszintigraphie, weniger die Angiographie zum Nachweis multilokulärer Glioblastome eignen. Schwierigkeit bereitet die differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber Hirnmetastasen. Als sicherste Untersuchungsmethode hat sich inzwischen die Computer-Tomographie erwiesen, die aber bei unserem Krankengut noch nicht zur Anwendung kam. In jedem Fall erscheint eine kritische Gesamtbetrachtung der klinischen Symptomatologie und der Untersuchungsergebnisse notwendig, da die Diskrepanz der lokalisatorischen Hinweise einzelner Befunde multilokuläres Tumorwachstum anzeigen kann.

Die Tatsache, daß nur in 5 Fällen unseres Krankengutes der Nachweis multipler Hirntumoren gelang, beweist, daß die Diagnose auch heute noch das **zentrale Problem** darstellt. Sie entscheidet über den Erfolg eines operativen Eingriffes, wie wir an zwei Patienten sehen konnten, bei

welchen nach entsprechender Diagnosestellung alle Tumoren exstirpiert wurden und die gegenüber allen übrigen operierten Patienten, die nur eine unvollständige Tumorentfernung erfuhren, eine deutlich höhere Überlebenszeit aufweisen. Jedoch ergibt sich auch bei rechtzeitiger Erkennung nur dann eine Operationsindikation, wenn alle Tumoren in einer Sitzung entfernt werden können.

Literaturverzeichnis

1. ALEXANDER, W. S.
Multiple primary intracranial tumors
J. of Neuropath. 7, 81-88 (1948)
2. ARIETI, S.
Multiple meningiomas and meningiomas associated
with other brain tumors
J. of Neuropath. 3, 255-270 (1944)
3. AUSTIN, G., L. J. BARROWS and F. C. GRANT
Multiple primary brain tumors in opposite
hemispheres of the same patient
Arch. Neurol. Psychiat. Chicago, 80, 173-176 (1958)
4. BARLA-SZABO, L.
Über multiple Hirngeschwülste
Zbl. allg. Path. path. Anatomie 74, 397 (1940)
5. BARTOLINI, M.
Meningioma et Glioblastoma insomorfo nel cervello
di un individuo di 81 anni di età
Osped. psychiat. 9, 337 (1941)
6. BATZDORF, U. and N. MALAMUD
The Problem of Multicentric Gliomas
J. Neurosurg. 20, 122-136 (1963)
7. BELZA, J.
Double Midline Intracranial Tumors of Vestigial
Origin: Contiguous Intraseellar Chordoma and
Suprasellar Craniopharyngioma
J. Neurosurg. 25, 199-204 (1966)
8. BERTHA, H.
Die Spiegelschrift der linken Hand
Z. Neur. 175, 68-96 (1942)
9. BIER
Multiple Hirntumoren
Inaug. Diss., Jena 1934

10. BINGAS, B. u. C.V. BRUNNGRABER
Das gleichzeitige Vorkommen von Meningeom
und Glioblastom
Zbl. Neurochir. 24, 271-275 (1964)
11. BOLLIGER, A.
Multiple Gliome
Inaugural-Dissertation Basel 1963
12. BRIHAYE, J., P. DANIS et P. DROCHMANS
Tumeur cérébrale multiple avec syndrome de Foster
Kennedy: Gliomes du corps calleux et du lobe
temporal, méningiome du nerf optique
Acta neurol. et psychiatr. belg. 51, 28-55 (1951)
13. BUSSONE, G., SINATRA M.G., BOIARDI, A.,
LAZZARONI M., MARIANI C. and A. ALLEGGRANZA
A Case of Glioblastoma with Multiple Centers
Above and Below the Tentorium
J. Neurol. 221, 187-192 (1979)
14. CARBONE, F., J. BRIHAYE et P. DROCHMANS
Spongioblastome pariéto-occipital et Gangliocytome
dysplasique du cervelet chez le même malade
Acta neurol. et psychiatr. belg. 55, 568-580 (1955)
15. CARL, N. E.
Multiple gliomas. Survey of the problem and
report of three additional cases
Bull. Los Angeles neurol. Soc. 11, 159-193 (1946)
16. CHRISTIAN, W.
Klinische Elektroencephalographie
G. Thieme-Verlag Stuttgart, 193-196 (1968)
17. COURVILLE, C. B.
Multiple primary tumors of the brain
Amer. J. Cancer 26, 703-731 (1936)
18. COURVILLE, C. B.
Multiple gliomas of right frontal lobe
Bull. Los Angeles Neur. Soc. 1, 62-64 (1936)
19. COURVILLE, C. B.
Primary intracranial tumors of multicentric origin
Bull. Los Angeles Neur. Soc. 2, 26-30 (1937)

20. ELAM, E.B. and R.L. McLAURIN
Multiple primary intracranial tumors. A case report
J. Neurosurg. 18, 388-392 (1961)
21. FEIRING, E.H. and L.M. DAVIDOFF
Two tumors, meningeoma and glioblastoma multi-
forme, in one patient
J. of Neurosurg. 4, 282-289 (1947)
22. FENYES, G. u. J. KEPES
Über das gemeinsame Vorkommen von Meningeomen
und Geschwülsten anderen Typs im Gehirn
Zbl. Neurochir. 16, 251-260 (1956)
23. FINKEMEYER, H.
Das Glioblastom in den verschiedenen Hirnregionen
Beitr. Neurochir. Leipzig: J. A. Barth 1961
24. FINKEMEYER, H. u. T. TZONOS
Die klinische Diagnostik der diffusen Gliomatose
Acta neurochir. XIII, 86-112 (1965)
25. FLOCK, H.
Über die Häufigkeit der Gliome
Frft. Zschr. f. Pathologie 50, 289-303 (1937)
26. FRIED, H.
Intrakranielle Mehrfachtumoren
Zbl. Neurochir. 26, 122-136 (1965)
27. FROEHLICH, E.
Ein Fall von multiplen Gliomen
Dtsch. Med. Wschr. 41, II 951-952 (1915)
28. GLOBUS, J.H. and J. STRAUSS
Spongioblastoma multiforme
Arch. of Neur. 14, 139-151 (1925)
29. GREENWOOD, J. Jr. and T.H. McGUIRE
Multiple primary neoplasms of the central nervous
system. Report of a case of spinal ependymoma and
an intracranial meningioma. Intervall of fourteen years
J. Neurosurg. 14, 462-465 (1957)

30. HASSIN, G.B. and B. HILKEVITCH
The effect of multiple gliomas and other organic changes of the brain on the cerebral subarachnoid space
J. Neuropath. 8, 75-84 (1949)
31. HENSCHEN, F.
Tumoren des ZNS und seiner Hüllen
Hdb. spez. path. Anatomie u. Histologie, Bd. XIII/3
Berlin: Springer 1955
32. HEPPNER, F. u. H. LECHNER
Diagnostische Probleme bei einem gleichzeitigen Vorkommen von Hirnaneurysma und Hirntumor
Zbl. Neurochi. 5, 269-275 (1953)
33. HOLUB, K.
Zwei Fälle von multizentrisch entstandenen Astrocytomen
Wien, Z. Nervenheilk. 6, 248-251 (1953)
34. HOSOI, K.
Multiple gliomas of the brain
Arch. of Neur. and Psych. 24, 311-323 (1930)
35. IMIELINSKI, B., I. JAWORSKA u. T. WROZOKOWA
Ein Fall mit multifokalen Hirngliomen
Neurol. Neurochir. i. Psychiatr. Polska 3, 395-401 (1957)
36. JOSEPHY, H.
Über das diffuse Neuroblastom und das Vorkommen von multiplen Geschwülsten im Gehirn
Z. Neur. 139, 500-508 (1932)
37. KESSEL, F.K.
Über multiple Hirngeschwülste
Nervenarzt 11, 13-19 (1938)
38. KING, A.B. and J.E. BOTTON
Multiple tumors of the central nervous system
Gythrie clin. Bull. 27, 49-56 (1957)
39. KINO, F.
Über ein subependymäres, multiples malignes Glioblastom
Z. ges. Neur. Psychiatr. 160, 297-305 (1937)

40. KIRSCHBAUM, W.R.
Intrasellar meningeoma and multiple cerebral glioblastomas
J. of Neuropath. 4, 370-378 (1945)
41. KITAMURA, K., TERAOKA, H., KAMANO, S., NAKAMURA, W.,
HAYAKAWA, J., ISHIJIMA, T. and K. SANO
Primary multiple brain tumors
Brain Nerve, Tokyo, 17, 109-117 (1965)
42. KÖHLMEIER, W.
Über multizentrisch entstandene Oligodendrogliome
Z. Neur. 175, 385-402 (1942/43)
43. KRAUS, E. J.
Multiple Gehirntumoren
Wien. med. Wschr. 99, 174-176 (1949)
44. KRÜGER, D. W.
Über einen Fall multipler intrakranieller
Geschwülste mesodermaler Herkunft
Zbl. Neurochir. 21, 62-66 (1961)
45. KUBICKI, St.
EEG-Diagnostik bei Koinzidenz zweier intra-
kraniieller Herdprozesse
Acta neurochir. IX, 215-233 (1961)
46. KUNFT, H. -D. u. W. PIOTROWSKI
Über gleichzeitiges Vorkommen primärer intra-
kraniieller Gewächse verschiedener Keimblätter
Zbl. Neurochir. 24, 189-198 (1964)
47. LENHARD, H.
Zur Klinik und Diagnose intrakranieller Metastasen
unter besonderer Berücksichtigung der Elektro-
encephalographie
Inaug. Diss. Erlangen 1968
48. LUYENDIJK, W.
Multiple Meningeomas and Meningiomatosis
Acta neurochir. Suppl. III (Wien) 263-274 (1954)
49. MADONICK, M. J., J. H. SHAPIRO and R. M. TORACK
Multiple diverse primary brain tumors.
Report of a case with review of literature.
Neurology 11, 430-436 (1961)

50. MANZINI, C. e P. SERRA
I gliomi multipli dell'encefalo
Acta Neurochir. 2, 249-273 (1952)
51. MASSHOFF, W.
Bilaterales Gliom d. Hippocampus und seine
pathogenetische Bedeutung
Z. Neur. 164, 105-113 (1938)
52. MATHON, K. u. E. FILSAK
Zur klinischen Problematik multipler benignen
Gehirn- u. Rückenmarksgeschwülste
Wien. klin. Wschr. 75, 249-253 (1963)
53. McPHEDRAN, R. S. and M. I. TOM
Multiple primary intracranial tumors:
a case report
Neurology 12, 524 (1962)
54. MINAUF, M. u. K. JELLINGER
Meningeales Wachstum von Oligodendrogliomen
Acta Neurochir. 19, 269-280 (1968)
55. MÜLLER, H. W.
Über multiple Gliome im Gehirn und Rückenmark
Schweiz. Med. Wschrft. 5, 1107-1110 (1924)
56. MYERSON, P. G.
Multiple tumors of the brain of diverse origin
J. of Neuropath. 1, 406-415 (1942)
57. NAGASHIMA, C., K. NAKASHIO and T. FUJINO
Meningioma and Astrocytoma Adjacent in the Brain
J. Neurosurg. 20, 995-999 (1963)
58. NOTHWANG, G.
Beitrag zur Frage multipler Gliome des Gehirns
unter besonderer Berücksichtigung eines Falles
von bilateralem Gliom
Zbl. allg. Path., path. Anat. 97, 390-401 (1958)
59. PAAL, G. u. M. BÖHLER
Zerebrale Metastasen aus klinischer Sicht
Fortschr. d. Neur. u. Psychiat. 3, 114-162 (1969)

60. PHILIPS, G. and W.L. REID
Bilateral astrocytomata of the cerebral hemispheres
Aust. N. Z. L. Surg., 10, 294-300 (1941)
61. PINEDA, A.
Multicentric Gliomas (Report of a patient with
a Thalamic Astrocytoma associated with a rare
primary neurohypophyseal tumor)
J. Neurosurg. 21, 805-811 (1964)
62. RAND, C.W.
Multiple primary tumors compromising the CNS
Bull. Los Angeles Neur. Soc. 19, 128-134 (1954)
63. ROGER, H. et A. CRÉMIEUX
Les tumeurs cérébrales multiples
Ann. méd., Paris 26, 5-29 (1929)
64. ROTH, J.G. and A.R. ELVIDGE
Glioblastoma Multiforme:
a Clinical Survey
J. Neurosurg. 17, 736-750 (1960)
65. ROVIT, R.L., B.M. BARONE and R. ETHIER
Multiple Primary Intracranial Tumors
(The development of a craniopharyngioma
seventeen years after total removal of a
parasagittal meningioma)
Neurochirurgia 5, 120-127 (1962)
66. SAHAR, A. and M. STREIFLER
Multiple Intracranial Tumors of Diverse Origin
(Report of a Case with Review of Literature)
Neurochirurgia 9, 18-27 (1966)
67. SALLES, M., GOUAZE, A., MONNERIC, R.,
JOBARD, P., SANTINI, J.J. et B. BAEJOU
A propos de trois observations reposant le
problème des gliomes multiples
Neuro. Chirurgie (Paris) 13, 627-631 (1967)
68. SOLITAIRE, G.B.
Cerebellar and cerebral gliomas occuring in
the same individual
J. Neurosurg. 19, 1079-1084 (1962)

69. SOLOMON, A., PERRET, G. E. and W. F. McCORMICK
Multicentric gliomas of the cerebral and
cerebellar hemispheres
J. Neurosurg. 31, 87-93 (1969)
70. SORENSON, B. F.
Multiple primary tumors of the brain and bowel
J. Neurosurg. 36, 93-96 (1972)
71. SPATZ, H.
Über multizentrisch wachsende Gliome und zur
Frage des Gliosarkoms
(Verh. Ges. dtsch. Neurologen u. Psychiater München 1937)
Z. Neur. 161, 160-161 (1938)
72. SCHARRER, E. u. C. V. BRUNNGRABER
Über multiple Meningeome
J. Neur. 207, 227-246 (1974)
73. SCHEINKER, J.
Über das gleichzeitige Vorkommen verschiedener
Gliomarten im Gehirn
Mschr. Psychiatr. Neur. 94, 1-12 (1936)
74. SCHERER, E.
Le problème des gliomes multiples
Revue neur. 65, 178 (1936)
75. SCHERER, E.
Les problèmes des gliomes multiples
J. belge Neur. 35, 685-698 (1935)
76. SCHNEIDER, C.
Szintigraphische Verfahren zum Tumor- und
Metastasennachweis
Dtsch. Med. Journal 17, 599-602 (1968)
77. SCHNYDER, P.
Über Gliom, Gliose und Gliomatose und ihre
Beziehungen zur Neurinomatose
Schweiz. Arch. 23, 116-136 (1928)
78. SCHULZE, A.
Histologisch differente multiple Hirntumoren
Acta Neurochir. (Wien) Suppl. VI Springer 1959, 219-225

79. TAYLOR
Bilateral glioblastoma multiforme
Arch. Path. 18, 347-355 (1934)
80. TOLENTINO, I. u. U. GIAMMUSO
Tumori cerebrali -multipli primitivi.
Glioma del corpo calloso associato a
meningioma della falce
Riv. neurol. 25-95 (1955)
81. TÖNNIS, W. u. W. SCHIEFER
Zirkulationsstörungen des Gehirns im Serienangiogramm
Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1959
82. TSCHABITSCHER, H. u. Th. WANKO
Zur Klinik und Pathologie des multilokulären
Glioblastoms
Wien. Zschr. Nervenheilk. 9, 175-186 (1955)
83. TZONOS, T. u. E. PFINGST
Über einen seltenen Doppeltumor im Bereich
der Hypophyse
Zbl. Neurochir. 25, 108-111 (1964)
84. WALDBAUER, H., SCHMIDT, H. u. W. ENGELMANN
Transplantationsort und Morphologie chemisch
induzierter Gliome der Ratte
Die Naturwissenschaften 61, 408 (1974)
85. WERNER, A.
Über multiple Gliome
Acta neurochir. (Wien) Suppl. VI 227-229 (1959)
86. WIECK, H. H.
Übersicht über die körperlich begründbaren Psychosen
bei raumbeengenden intrakraniellen Prozessen
Acta Neurochir. 7, 403 (1959)
87. WILLIS, R. A.
Pathology of tumors
London: Butterworths 1960, XVI
88. ZEIDLER, U., KOTTKE, S. u. H. HUNDSHAGEN
Hirnszintigraphie, Technik und Klinik
Springer Berlin-Heidelberg-New York 1972

89. ZÜLCH, K. J.
Das Oligodendrogliom
Z. Neur. 172, 407-482 (1941)
90. ZÜLCH, K. J.
Die malignen Glioblastome
Hdb. Neurochir., Pathol. Anatomie der
raumbeengenden intrakran. Prozesse, 251-295
Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956
91. ZÜLCH, K. J.
Hdb. Neurochir. Bd. III:
Pathologische Anatomie der raumbeengenden
intrakraniellen Prozesse
Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956
92. ZÜLCH, K. J.
Das Glioblastom, morphologisch und biologisch
gesehen
(mit Betrachtungen über die Entstehung der
Hirngeschwülste, aus: Das Glioblastome multiforme)
Acta neurochir. (Wien) Suppl. VI, 1-30 (1959)
93. ZÜLCH, K. J. u. H. D. MENNEL
Die Morphologie der durch alkylierende Substanzen
erzeugten Tumoren des Nervensystems
Zbl. Neurochir. 32, 225-243 (1971)
94. ZÜLCH, K. J. u. H. D. MENNEL
Handbook of Clinical Neurology:
The biology of brain tumors, Vol. 16, part I.
Ed. by P. J. Vinken and G. W. Bruyn, Amsterdam:
North-Holland Publishing Comp. 1974

Herrn Prof. Dr. W. Schiefer, Vorstand der Neurochirurgischen Univ.Klinik und Herrn Prof. Dr. V. Becker, Vorstand des Pathologischen Instituts der Universität, darf ich für die Arbeitsmöglichkeiten danken. Mein herzlicher Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. H. Schmidt für die Beurteilung der histologischen Befunde und für die ständige Beratung bei Anfertigung der Arbeit.

L e b e n s l a u f

Am 4. Februar 1944 wurde ich als erstes Kind des kaufm. Angestellten Alfons Hasenbein und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Funke, in Beverungen geboren.

Nach 4 Jahren Grundschule besuchte ich 9 Jahre lang das Staatl. Mädchengymnasium Hildegardisschule in Bochum, wo ich am 20. 2. 1963 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommersemester 1963 nahm ich das Studium der Medizin an der Friedrich Alexander-Universität Erlangen auf und bestand dort am 14. 2. 1969 das Staatsexamen.

Die ärztliche Approbation erhielt ich am 19. 10. 1970 nach Ableistung der Medizinalassistentenzeit an der Universitäts-Frauenklinik Erlangen und am Kreis-krankenhaus Lauf.

Oktober 1970 trat ich eine Stelle als Assistenzärztin der Psychiatrischen und Nervenklinik Nürnberg an, wo ich bis heute beschäftigt bin, seit März 1977 in oberärztlicher Funktion.

Dezember 1974 erhielt ich die Facharztanerkennung für Nervenheilkunde.

Birgit Hasenbein

Birgit Hasenbein

